

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Heidelberg (Prof. H. Plügge)
und aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel (Prof. H. Staub)

Arbeit unter Leitung
von PD Dr. H. Brücher (Heidelberg) und PD Dr. H. Lüdin (Basel)

Untersuchung über die Beziehungen zwischen Plasmazellen und Gitterfasernetz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Shepherd Nathan

Brooklyn N. Y., USA

Basel 1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548804_0099

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Heidelberg (Prof. H. Plügge)
und aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel (Prof. H. Staub)

Arbeit unter Leitung
von PD Dr. H. Brücher (Heidelberg) und PD Dr. H. Lüdin (Basel)

Untersuchung über die Beziehungen zwischen Plasmazellen und Gitterfasernetz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Shepherd Nathan

Brooklyn N. Y., USA



Basel 1956

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. H. Staub

Tag der Promotion: 21. XI. 1956

Erschienen in der Zeitschrift
Ärztliche Wochenschrift

12. Jg., Heft 16 (1957), S. 354—356

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Untersuchung über die Beziehungen zwischen Plasmazellen und Gitterfasernetz

VON SHEPHERD NATHAN

Nach der cytologischen Klassifizierung von ROHR wird die Plasmazelle von hämatologischer Seite im allgemeinen als Bestandteil des reticulohistiocytären Systems (RHS) des Knochenmarkes angesehen. Eine einheitliche Auffassung über die Zuordnung dieser Zelle besteht jedoch nicht. Nachdem WALDEYER die Bezeichnung Plasmazelle, wenn auch mit anderer Definition, eingeführt hatte, grenzte UNNA die Plasmazellen im eigentlichen Sinne ab und zählte sie zum Bindegewebe, während z. B. MARSCHALKO und SCHRIDDE sie von Lymphocyten ableiteten. ASKANAZY und DU-BOIS-FERRIÈRE setzten sich später ausführlich mit dem Problem der Plasmazellgenese auseinander und vertraten ebenfalls die lymphocytäre Entstehung, wobei sie in der Plasmazelle eine besondere Funktions- und Speicherform der Lymphocyten sahen. MOESCHLIN unterteilte das bis dahin als einheitlich aufgefaßte Plasmazellensystem in die plasmazellulären Reticulumzellen des Knochenmarkes und die lymphatischen Plasmazellen des lymphoreticulären Gewebes.

Im folgenden wird das Verhalten der Plasmazellen zum argyrophilen Fasernetz untersucht, da die Ausbildung dieser Faserstrukturen ein charakteristisches morphologisches Merkmal des reticulohistiocytären Gewebes darstellt. Das Hauptgewicht der Untersuchungen liegt dabei auf den neoplastischen plasmazellulären Wucherungen.

UNDRITZ sowie HECKNER und VOTH beschäftigten sich bereits früher bei Anwendung cytologischer Untersuchungsmethoden mit der Beziehung der Knochen-

marksplasmazellen zum Gitterfasernetz, indem sie die Versilberungsmethode nach GÖMÖRI auf das Punktat übertrugen. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Plasmazellen nicht in der Lage seien, derartige Faserstrukturen zu bilden. FRESEN stellte an Hand histologischen Materials Untersuchungen über das Gitterfasernetz von Plasmocytomen an. Er konnte beim multiplen Myelom bei der Silberimprägnation eine feine Faserstruktur in Form eines reticulären Maschenwerks nachweisen. Er hielt diesen Befund für charakteristisch und bezeichnete ihn als konstant. LINDNER untersuchte die Faserstrukturen von 2 Plasmocytomfällen elektronenmikroskopisch.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an 23 Knochenmarkspunktaten von Patienten mit Myelom* und an 2 Lymphknotenpunktaten von Patienten mit lymphatischer plasmazellulärer Reticulose vorgenommen. Für die Beurteilung geeignete Präparatstellen, welche zahlreiche, im ursprünglichen Gewebzusammenhang liegende Plasmazellen aufweisen und außerdem so gleichmäßig ausgestrichen sind, daß jede einzelne Zelle identifiziert werden kann, sind bei Myelomen leichter zu finden als in Ausstrichen von normalem Mark mit ihren spärlichen Plasmazellinseln. Die Beurteilung wird dadurch erleichtert, daß eine markierte Stelle zunächst im nach PAPPENHEIM gefärbten Präparat und dann nach erfolgter Versilberung photographisch festgehalten wird.

Technik der Ausstriche

Für die Versilberung verwandten wir die Methode von GÖMÖRI in der von UNDRITZ sowie von HECKNER und VOTH für Ausstrichpräparate angegebenen Modifikation. Ebenso wie diese Autoren erhielten auch wir zuverlässige Resultate, welche immer wieder in der gleichen Form zu reproduzieren waren. Unter den mit

* Für die Überlassung von 7 Fällen danke ich Herrn Dr. SANDKÜHLER, Med. Univ.-Klinik Heidelberg, bestens.

Silber imprägnierbaren Fasern sind die Gitterfasern durch ihre besondere Struktur gekennzeichnet. Eine differentialdiagnostische Bedeutung kommt außerdem der Entsilberung mit Kaliumcyanid zu, bei der die Gitterfasern ihre Imprägnierung viel länger behalten als andere in hämatologischen Präparaten vorkommende Faserstrukturen. Dabei kann der Reaktionsablauf bei einer bestimmten Kaliumcyanidkonzentration im Mikroskop verfolgt werden (Abb. 1).

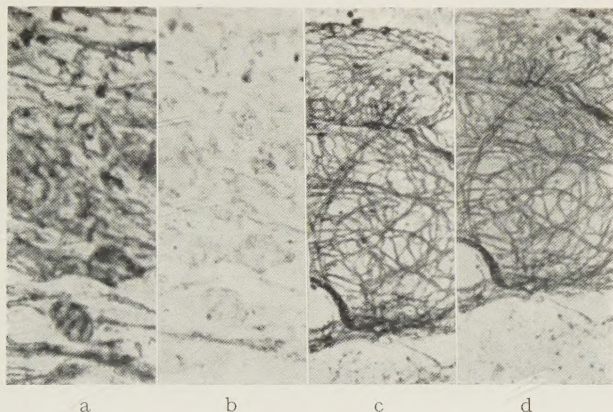


Abb. 1a bis d. a) Faserstrukturen im Sternalpunktat-Ausstrich eines Falles von Knochenmarksfibrose. b) Gleiche Stelle nach Einwirkung von 1%igem KCN während 1½ Min. c) Gitterfaserstruktur in Fettzellen. d) Gleiche Stelle nach Einwirkung von 1%igem KCN während 3 Min. 1200x. Versilberung nach GÖMÖRI.

Methode (nach UNDRITZ sowie HECKNER u. Mitarb.).

1. Fixieren der frischen, luftgetrockneten Präparate für 5 Min. in Methylalkohol. Trocknen ohne abspülen.
2. Einstellen in 0,5%ige Kaliumpermanganatlösung für 1—2 Min. Auswaschen mit Leitungswasser 5 Min.
3. Entfärben mit 1%iger Kaliummetabisulfidlösung 1 Min. Auswaschen mit Leitungswasser 5 Min.
4. Sensibilisieren mit 2%iger Eisen-(III)-Ammoniumsulfatlösung (aus frischen Kristallen jeweils frisch zubereitet) 1 Min. Auswaschen mit Leitungswasser 3 Min. Dann zwei bis dreimal mit Aqua dest. je 2 Min.

5. Imprägnieren mit Silberlösung nach GÖMÖRI höchstens 1 Min. Sofort ausspülen mit Aqua dest. 5 Sek. (Silberlösung nach GÖMÖRI: zu 10 cm³ 10%ige Silbernitratlösung werden 2 cm³ einer 10%igen Kalilauge im Schüttelzylinder zugesetzt. Tropfenweise Zusatz von konz. NH₃, nach jedem Tropfen schütteln. Nach völliger Lösung des Niederschlages sorgfältiger tropfenweiser Zusatz von 10%iger Silbernitratlösung und schütteln, bis der sich erneut bildende Niederschlag schwer verschwindet. Verdünnen mit Aqua dest. aa. Haltbarkeit in brauner, gut verschlossener Flasche höchstens 2 Tage.)

6. Reduzieren in Formol (1:9 verdünnt) 3—5 Min. Auswaschen mit Leitungswasser 5 Min.

7. Tönen in 0,1%iger Goldchloridlösung 5—10 Min. (Schwarzfärbung makroskopisch kontrollieren). Abspülen mit Aqua dest. 5—10 Sek.

8. Einstellen in 0,5%iger Kaliummetabisulfitlösung 1 Min.

9. Einstellen in 1%iger Fixiernatronlösung (Natr. thio-sulfat) 1 Min. Auswaschen in Leitungswasser mindestens 30 Min. Lufttrocknen. Einbetten nicht erforderlich, für Immersionsbetrachtung sogar unzumutbar.

Resultate

Die Untersuchungen an *normalen Knochenmarksplasmazellen* bestätigen die Befunde von UNDRITZ sowie von HECKNER und VOTH. Sucht man im Knochenmarkspunktat im ursprünglichen Verband liegende und mit dem ortsständigen Reticulum in Kontakt stehende Plasmazellinseln auf, dann ist eine eigene Gitterfaserbildung nicht festzustellen. Das gleiche Ergebnis brachte die Versilberung von lymphatischem Gewebe mit *lymphatischen Plasmazellen*. In einem Fall von Pfeiffer-schem Drüsenfieber, bei welchem infolge starker plasmazellulärer Reaktion das Verhalten im Verband verbliebener Zellen gut zu beurteilen war, war ebenfalls eine eigenständige Gitterfaserbildung nicht festzustellen.

Bei auf diese Weise vorgenommenen Untersuchungen konnten wir in dem erweiterten Material früher bereits erhobene Befunde, die sich auf Myelomfälle beschränkten und die lymphatischen Plasmazellen außer acht ließen, bestätigen und erweitern (BRÜCHER und NATHAN).

Bei der Mehrzahl der Fälle (18 von 23) waren keine Veränderungen am Gitterfasernetz festzustellen. Der durch die plasmazelluläre Wucherung bedingte Schwund von Fettgewebe, welches bekanntlich eine deutliche Gitterfaserbildung besitzt (s. Abb. 1c und 1d), erweckte gelegentlich den Eindruck einer Verminderung gitterfaserführender Strukturen. Auch bei ausgesprochenen syncytialem Wachstum der Plasmazellen, wie es beim Myelom gelegentlich festzustellen ist, wurden keine Gitterfasern gebildet (Abb. 2).

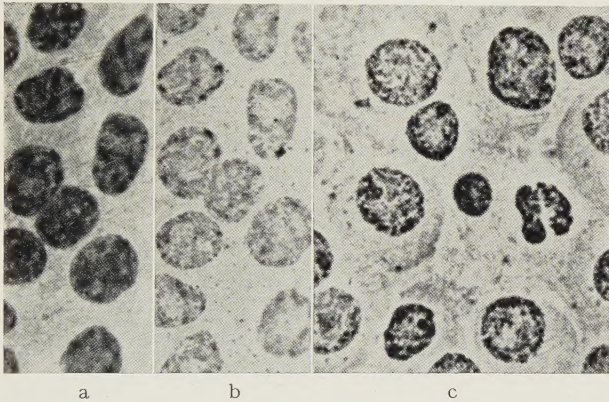


Abb. 2a bis c. a) Syncytiale plasmacytomzellige Wucherung (Färbung nach PAPPENHEIM). b) Gleiche Stelle wie 2a. Versilberung nach GÖMÖRI. c) Reine plasmacytomzellige Wucherung nicht syncytialer Art. 1200x. Versilberung nach GÖMÖRI.

In einer zweiten Gruppe von Myelomfällen (2 von 23) war bereits im nach PAPPENHEIM gefärbten Präparat eine deutliche Vermehrung lymphoider Reticulumzellen neben der plasmazellulären Wucherung festzustellen. Beide Zellarten waren hierbei eng durchflochten. Die Versilberung ergab bei erhaltenen Gewebsverbänden ein dichtes argyrophiles Fasernetz. Hierbei kann zunächst der Eindruck einer plasmazelleigenen Gitterfaserbildung erweckt werden. Vermutlich erlaubt in solchen Fällen ein gutes Ausstrichpräparat eine bessere Beurteilung als der histologische Schnitt. Be-

sonders in den Randpartien der Ausstriche war hier zu erkennen, daß sich die Faserbildung auf das reaktiv gewucherte Reticulum beschränkte, während die Myelomzellen selbst frei blieben.

In der 3. Gruppe von Myelomfällen schließlich (3 von 23) konnte eine plasmazelleigene Gitterfaserbildung festgestellt werden. Es handelt sich hier um Myelome mit ausschließlich syncytialem Wachstum (Abb. 3a). Der plasmazelluläre Charakter der Wucherung kann hierbei unter Umständen erst in den Randpartien der Syncytien erkannt werden, wo einzelne abgelöste Zellen oder Zellkomplexe die sicheren morphologischen Kennzeichen der Plasmazellen aufweisen (Abb. 3b und c).

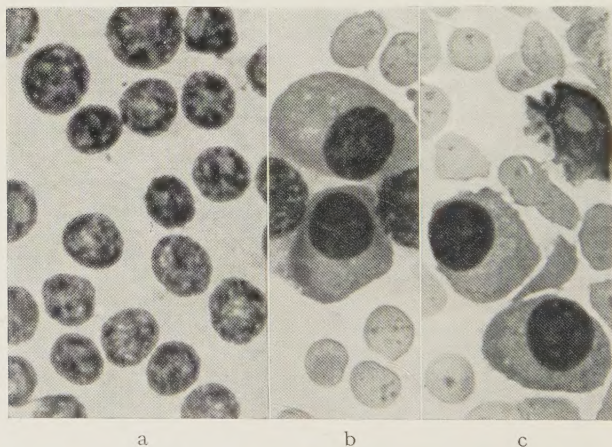


Abb. 3a bis c. a) Syncytiale plasmacytomzellige Wucherung. b u. c) Randpartien des gleichen Präparates mit aus dem Verband gelösten Plasmacytomzellen. 1200x. Färbung nach PAPPENHEIM.

Das Ausmaß der Faserbildung kann dabei recht unterschiedlich sein, wie dies auch von anderen Wucherungen mit Gitterfaserstrukturen bekannt ist. Auch eine geringe Faserbildung kann aber bei Beachtung der oben angegebenen Kriterien als plasmazelleigen erkannt werden (Abb. 4).

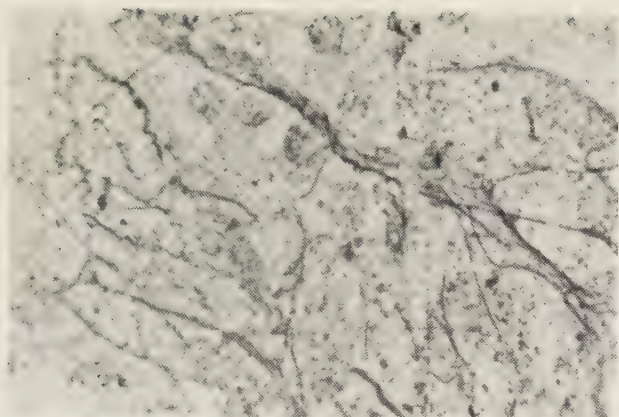


Abb. 4. Reine plasmocytomzellige Wucherung im syncytialen Verband. 1200x. Versilberung nach GÖMÖRI.

Der 3. Fall dieser Reihe ließ eine hochgradige Gitterfaserbildung erkennen, wie wir sie auch bei Reticulosen im engeren Sinne nicht deutlicher beobachten können (Abb. 5). Es sei hervorgehoben, daß auch dieser Fall klinisch das typische Symptomenbild des Myeloms darbot mit langdauernden, außerordentlich heftigen Ske-

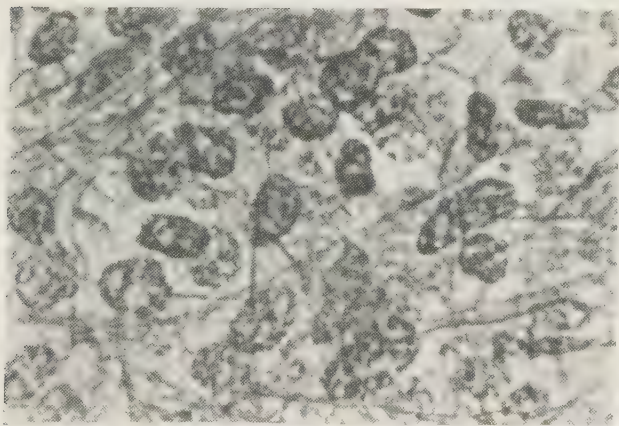


Abb. 5. Gleiches Präparat wie Abb. 3. 1200x. Versilberung nach GÖMÖRI.

letschmerzen, typischen Knochenherden am Schädel und einer charakteristischen schmalbasigen, hohen β 2-Fraktion im Elektrophoresediagramm. Eine BENCE-JONES-Proteinurie fehlte.

Ebenso wie den plasmazellulären Reticulumzellen des Knochenmarks die neoplastische Wucherung des Myeloms zugeordnet werden kann, wurde der Versuch unternommen, von den lymphatischen Plasmazellen eine besondere Tumorbildung abzuleiten (HECKNER, MOESCHLIN, BRÜCHER und WEICKER und für die solitären extraossalen Plasmocytome JAEGER). Von den drei von BRÜCHER und WEICKER als lymphatische plasmazelluläre Reticulose bezeichneten Fällen konnten zwei auf ihr Verhalten zum Gitterfasernetz untersucht werden, da die Punktate hier Gewebsverbände enthielten. Wie Abb. 6 erkennen läßt, fanden sich hierbei keine Anhaltspunkte für eine plasmazelleigene Gitterfaserbildung.

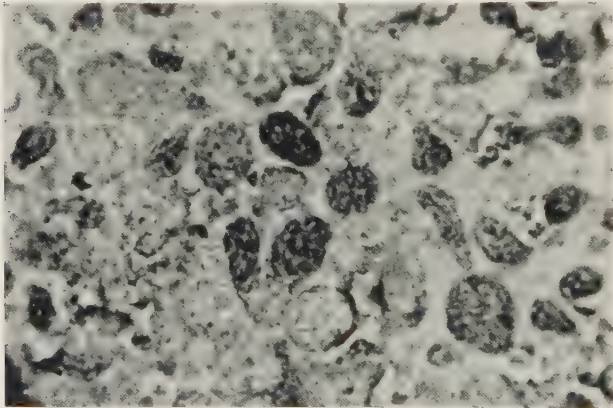


Abb. 6. Reine Zellwucherung bei lymphatischer plasmazellulärer Reticulose. 1200x. Versilberung nach GÖMÖRI.

Die Möglichkeit der Ausbildung eines Gitterfasernetzes durch neoplastische plasmazelluläre Wucherungen gibt Veranlassung zu Überlegungen über deren Cytogenese. Wie oben bereits ausgeführt wurde, konnte

weder bei normalen, ausdifferenzierten plasmazellulären Reticulumzellen noch bei lymphatischen Plasmazellen eine Gitterfaserbildung festgestellt werden. Wenn trotzdem die neoplastische Zelle diese Fähigkeit aufweisen kann, muß angenommen werden, daß die Mutterzellen der Wucherung in diesem Fall eine Potenz zur Gitterfaserbildung besitzen, welche im normalen Entwicklungsgang nicht realisiert wird. Erst unter bestimmten Bedingungen neoplastischer Entartung kann diese Fähigkeit verwirklicht werden, wobei ein typisches Gitterfasernetz gebildet wird.

Morphologische Beobachtungen geben über die Cytogenese der neoplastischen Plasmazellwucherung keinen Aufschluß. ROHR entwickelte über die Cytogenese der Leukosen eine Hypothese, wonach die leukotische Wucherung von bereits teilweise differenzierten, aber noch karyokinetisch aktiven Zellen ausgehen dürfte. Überträgt man diese Auffassung auf die plasmazellulären Neoplasien, dann wären als deren Mutterzellen jugendliche teilungsfähige, aber schon plasmazellulär differenzierte Elemente anzusehen. Infolge eines pathologischen Differenzierungsvorganges könnten damit aus diesen, die Potenz zur Gitterfaserbildung besitzenden Zellen als besondere Form einer plasmazellulären Wucherung faserbildende Zellen entstehen, während in der Mehrzahl der Fälle normale und neoplastische Plasmazellen ihre faserbildende Potenz nicht zu verwirklichen vermögen.

Auch wenn unsere Beobachtung eine Gitterfaserbildung lediglich unter den Bedingungen der neoplastischen Wucherungen erkennen läßt, bildet sie doch eine morphologische Stütze für die von verschiedener Seite vertretene Einbeziehung der Plasmazellen in das RHS.

Voraussetzung zur Ausbildung von Gitterfasern ist das Vorliegen syncytialer Zellverbände. Allerdings braucht nicht jedes Plasmazellsyncytium auch zur Faserbildung zu führen, wie oben dargelegt wurde. Es ist damit wahrscheinlich, daß reticuläre Fasern unter

besonderen Bedingungen lediglich von Myelomen gebildet werden, während die lymphatischen plasmazellulären Reticulosen, soweit auf Grund unserer wenigen Fälle geschlossen werden kann, keine Neigung zu syncytialem Zellwachstum und damit zur Faserbildung zu besitzen scheinen.

Zusammenfassung

Mit der Versilberung nach GÖMÖRI wurden Ausstrichpräparate von 23 Myelomen und 2 lymphatischen plasmazellulären Reticulosen auf das Verhalten des argyrophilen Fasernetzes untersucht. Im allgemeinen lassen diese neoplastischen Wucherungen ebenso wie die normalen plasmazellulären Reticulumzellen und die lymphatischen Plasmazellen keine Gitterfaserbildung erkennen. Bei 3 Myelomen konnte jedoch eine deutliche eigenständige Gitterfaserbildung festgestellt werden. Diese Beobachtung spricht für die Zugehörigkeit der Plasmazellen zum RHS. Bei den Fällen von lymphatischer plasmazellulärer Reticulose konnten keine Gitterfasern nachgewiesen werden.

Literatur: APITZ, K.: Virchows Arch. **300**, 113 (1937); Klin. Wschr. **1940**, 1025. — ASKANAZY, M., u. H. DUBOIS-FERRIÈRE: Helvet. med. Acta **9**, 427 (1942). — BRASS, K.: Frankf. Z. Path. **57**, 481 (1943). — BRÜCHER, H., u. H. WEICKER: Acta haematol. (Basel) **13**, 272 (1955). — BRÜCHER, H., u. S. NATHAN: Acta haematol. (Basel) **16**, 30 (1956). — FRESEN, O.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1951**, 171. — HECKNER, F., u. H. VOTH: Dtsch. Arch. klin. Med. **201**, 512, 582 (1954). — LINDNER, E.: Aerztl. Forsch. **8**, 1/487 (1954). — MARSHALKO, T.: zit. nach ASKANAZY, Orvosi hetilap. Budapest **42**, 198, 211, 223, 237 (1898). — MOESCHLIN, S.: Die Milzpunktion. Basel: Schwabe 1947. — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Thieme 1949. — SCHRIDDE, H.: Beitr. path. Anat. allg. Path. **41**, 223 (1907). — UNDRITZ, E.: Schweiz. med. Wschr. **1946**, 333. — UNNA, P. G.: Virchows Arch. path. Anat. **214**, 320 (1913). — WALDEYER, W.: zit. nach ASKANAZY.

Der Verf. ist zu erreichen über: Med. Univ.-Poliklinik, Heidelberg, Hospitalstr. 3.

Curriculum vitae:

Ich bin am 27. Juli 1928 in Brooklyn, New York, geboren.

In Brooklyn besuchte ich die Primarschule und später studierte ich an der Brooklyn Technical High School von 1942 bis 1946. Ich begann mein Studium an der New York University 1946 und beschloß mein Studium 1950 mit einem Bachelor of Science Degree. Dann studierte ich bis 1951 an dem Rockford College.

Ich immatrikulierte an der Universität Basel im Oktober 1951 und bestand nach 3 Semestern das Anatomisch-physiologische Examen. Die folgenden vorgeschriebenen sieben klinischen Semester habe ich ebenfalls an der Universität Basel absolviert, um mich für die medizinische Fachprüfung vorzubereiten, welche ich im Herbst 1956 bestand.

Basel, den 15. November 1956

